

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° 911

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude SAUZÈDE

Né le 12 Février 1914 à Paris

Contribution à l'étude de la Polypeptidémie des brûlés

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude SAUZÈDE

Né le 12 Février 1914 à Paris

**Contribution à l'étude
de la Polypeptidémie
des brûlés**

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robrt DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pier DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Glovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIE
»	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie médicale.
Justin BESANÇON	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.
GAYET	Physiologie
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie Médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
HUGUENIN	Anat. pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM

LACOMME	Parasitologie.
LANTUEIOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Obstétrique.
LAVIER	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
MII J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Anat. pathologique.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHT	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUA	Pharmacologie.
CHAMPEYRENT	Physiologie.
CLÉMENT	Obstétrique.
HEITZ-BOULE	Pathologie chirurgic.

MM

LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Patholog. chirurgicale
NEVEU-LEMAIRE	Obstétrique.
VAUDESCAL	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale.
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE (*In memoriam*)

*Qu'elle trouve ici l'expression de toute
ma tendresse et de toute ma gratitude
pour ce qu'elle fit pour moi.
Cette thèse eut été sa plus grande joie.*

A MON PÈRE

*L'expression de toute mon affection et
de toute ma reconnaissance pour les
sacrifices qu'il s'est imposés pour moi.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*En remerciement du grand honneur
qu'il nous fit en acceptant de présider
cette thèse.*

*Hommage respectueux de notre respec-
tueux de notre vive admiration et de
notre profonde gratitude.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR FEY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

*Qui eut toujours pour nous une très
grande sollicitude.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR GAUTIER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Secrétaire de la Société Médicale des Hôpitaux

*Dont l'amabilité et le dévouement nous
ont été précieux.
Qu'il trouve ici le meilleur de notre
reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

M. LE PROFESSEUR CARNOT.
M. LE PROFESSEUR LENORMANT.
M. LE DOCTEUR RAMON.
M. LE PROFESSEUR LARDENOIS.

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR DENIKER (1936)
M. LE DOCTEUR GAUTIER (1937)
M. LE DOCTEUR DECOURT (1937)
M. LE PROFESSEUR LÉON BINET (1838)
M. LE PROFESSEUR FEY (1939)

INTRODUCTION

En matière de chirurgie de guerre, nous allons nous trouver, si l'ennemi donne suite à ses intentions d'utiliser les liquides enflammés, en présence de grands brûlés.

Nous nous proposons d'examiner chez ces malades graves, le mécanisme de la mort tardive, en insistant particulièrement sur le rôle que joue, dans ces cas, l'hyperpolypeptidémie qui semble dominer la « Maladie des Brûlés ».

Il est bien entendu que nous étudierons ici le cas des grands brûlés, c'est-à-dire les 2^e et 3^e degrés de la classification de Dupuytren, brûlures étendues à un tiers au moins de la surface tégumentaire et récente, c'est-à-dire dans les 4 ou 10 premiers jours de leur évolution.

Cette étude n'a pas la prétention d'apporter à la question des brûlures des vues nouvelles. Elle se propose simplement de réaliser une synthèse des connaissances acquises, et d'exprimer, sur certains points encore mal élucidés, nos hypothèses pathogéniques et notre conception de la toxi-infection.

CAUSES DE LA MORT IMMEDIATE DES BRULÉS

Les brûlés, ainsi que nous les avons définis plus haut, sont des malades graves et la mortalité est très élevée. Mais il faut tout d'abord distinguer dans les accidents, ceux qui apparaissent dans les premières heures et ceux survenant plus tardivement au bout de quelques jours.

Jusqu'à ces dernières années, le mécanisme des accidents tardifs était assez mystérieux. Seuls les accidents précoces avaient attiré la curiosité des chercheurs et, dans la série des « Neue Deutsch Chirurgie » dont on connaît la très vaste documentation, on constate que si de nombreuses pages sont consacrées à la question de la mort précoce des brûlés, les auteurs de ces ouvrages consacrent à peine quelques lignes à la mort tardive et encore, pour nous avouer leur ignorance.

On connaît le tableau des accidents précoces, entraînant, dans un grand nombre de cas, la mort du sujet : c'est avant tout un tableau de shock. Après une période d'excitation, due à la douleur qu'il éprouve, le sujet est plongé dans un état de complète apathie ; à demi-somnolent, il présente une chute de température inquiétante (36-36,5). La respiration devient lente, superficielle, pénible, en-

tre coupée ; le pouls est petit, rapide, les urines sont rares, albumineuses, parfois sanguinolentes ; le délire peut survenir chez les sujets tarés (alcooliques, nerveux, etc.), et la mort lorsqu'elle survient, succède au collapsus.

Sans rappeler les théories surannées, expliquant la mort par l'asphyxie due à la suppression de la respiration cutanée, nous ne ferons que mentionner les théories actuelles. A notre avis, loin de s'exclure, elles se combinent à titre différent suivant les cas, pour expliquer le mécanisme de la mort.

Certains auteurs, comme Dupuytren, Jourdan, Kuss, Sonnenburg, ont soutenu la thèse du choc nerveux. Pour ce dernier surtout, l'excitation nerveuse, intense, consécutive à une brûlure étendue, abaisserait la tension sanguine et paralyserait le cœur par voie réflexe. Les auteurs modernes ont montré, ainsi que l'avait fait Roger, que le choc nerveux inhibait les fonctions de nutrition de la cellule. Il en résultait un arrêt de l'oxydation et par là même un trouble de l'élaboration des matières organiques entraînant une véritable autointoxication. Pour d'autres auteurs, ce sont les altérations sanguines — augmentation de la viscosité sanguine, altérations globulaires, entraînant des thromboses viscérales multiples — qui seraient responsables de la mort. Enfin, citons encore les auteurs qui mettent au premier plan l'hypochlorémie, le déséquilibre acido-basique et enfin, la théorie de Lumière,

sur la floculation subite des colloïdes organiques entraînant le shock initial.

Nous n'avons pas à prendre partie dans ces théories ; comme nous vous l'avons dit, loin de s'exclure, chacune peut entrer en partie dans l'explication du mécanisme complexe, entraînant l'état de shock et la mort rapide des brûlés. Nous nous sommes proposés d'étudier la question des polypeptides chez les brûlés. Ce facteur n'intervient que d'une manière plus tardive, aussi va-t-il nous intéresser particulièrement en étudiant les causes de la mort tardive chez les brûlés.

LES CAUSES DE LA MORT TARDIVE CHEZ LES BRULÉS

Si les accidents et les morts éloignées sont plus rares chez les grands brûlés, leur nombre important a incité certains chercheurs modernes à s'occuper de cette question. Deux théories, à notre avis, sont seules susceptibles de retenir notre attention, vu la personnalité des chercheurs et la qualité du travail qu'ils ont fourni. Ces théories éliminent celles que d'autres auteurs avaient voulu fonder sur des facteurs accessoires ou plutôt, témoins des processus humoraux qui en découlent. Nous voulons parler d'une part de la déshydratation des brûlés, d'autre part, de l'autointoxication qu'ils subissent à partir des produits toxiques élaborés au niveau des lésions.

a) *La déshydratation chez les brûlés.*

Bottin, de Liège, dans une série de travaux très intéressants, a mis cliniquement et expérimentalement cette question au point. Après des séries d'expériences, il attribue la genèse de l'accident observé au cours des brûlures à la déshydratation. Au niveau des brûlures, particulièrement lorsque

celles-ci sont étendues, il se produit un appel sanguin intense, avec évaporation massive d'eau. Si l'on y ajoute la transpiration, très importante chez les brûlés et l'hyperventilation pulmonaire due à la rapidité de la respiration, on conçoit qu'il y ait une énorme perte d'eau. Or, le départ de l'eau, entraîne nécessairement comme corollaire, la fuite des minéraux du sang (Na., K, Ca, ion, Cl., etc.). Ceux-ci ne pouvant s'évaporer, s'accumulent dans les tissus nécrosés et même dans la peau saine aux alentours des lésions. Au cours de ses expériences, Bottin a déshydraté des animaux en séries par divers procédés (purgations, vomissements, occlusions intestinales hautes, fistules, etc.). Or, les troubles constatés dans ces différents cas, sont exactement calqués sur les phénomènes que l'on observe au cours des brûlures. Cette pathogénie admettant la perte de l'eau comme facteur causal des accidents, peut donc aisément s'admettre. D'ailleurs, l'eau est un élément vital, l'organisme en renferme de 60 à 70 %. Les variations de ce facteur si elles ont lieu, dans des proportions appréciables, peuvent donc influencer et modifier profondément la structure même de l'état de vie, c'est-à-dire de l'état colloïdal. On sait d'autre part que l'eau joue un rôle complexe dans l'organisme : c'est un dissolvant et un véhicule de tous les minéraux et éléments du sang et des humeurs. Les métabolismes, la perméabilité cellulaire, l'osmose ne peuvent s'effectuer sans eau. Si l'on songe que la majeure partie de l'eau organique

est bloquée (os, muscles, organes, etc...) et que ce départ massif de liquide se produit surtout aux dépens de l'eau circulante des humeurs, on conçoit alors les profondes perturbations que subit l'organisme. Comme on le voit, le facteur hydrique joue un rôle très important dans la pathogénie des accidents survenant à la suite des brûlures. Mais il ne saurait expliquer la gravité de l'état de certains brûlés ou les cas de mort que l'on observe fréquemment. Par contre la déshydratation joue un rôle primordial dans la modification du terrain, qui permet aux éléments que nous allons voir d'agir avec un maximum de nocivité.

b) *La théorie toxique.* — Rôle des Polypeptides.

Bien des auteurs ont été frappés par l'allure toxique des accidents que l'on observe chez les brûlés. On trouve à ce sujet des observations et des travaux datant déjà de 1923 avec Underhill et ses élèves en Amérique et plus tard de Davidson qui insiste sur la baisse du taux des chlorures. En France, MM. les Professeurs Pierre Duval et Léon Binet ont travaillé la question sur le plan des modifications humorales et en particulier ils ont insisté sur l'abaissement du taux des chlorures. Mais il faut arriver à ces toutes dernières années pour voir s'établir avec plus de précisions la théorie toxique des brûlures, défendue par différents auteurs, surtout

par le Professeur Pierre Duval en France. La théorie de l'intoxication par les produits nés dans les tissus brûlés et répandus secondairement dans l'organisme est la seule qui puisse être soutenue aujourd'hui. Tout concorde à prouver la présence, sinon à préciser la nature exacte, de la substance toxique. Or, nous savons qu'elle naît à partir des albumines désintégrées des régions nécrosées par la brûlure. Le taux très élevé des polypeptides sanguins, à la suite des brûlures, a permis à certains auteurs de penser que ces polypeptides étaient responsables de l'intoxication. Nous verrons que l'étude clinique et expérimentale systématique des brûlures, nous amènera à confirmer cette hypothèse.

ETUDE CHIMIQUE DES POLYPEPTIDES

a) *Classification.*

Les matières protéiques peuvent être définies comme des corps à gros poids moléculaires formées par l'association de plusieurs acides aminés unis bout à bout. Actuellement on peut diviser ces matières protéiques en trois groupes :

a) Les matières protéiques simples telles que les albumines et les globulines ;

b) Les matières protéiques conjuguées telles que les chromoprotéines et les nucléoprotéines ;

c) Un troisième groupe que l'on peut scinder en deux parties :

les dérivés sans hydrolyse : protéanes et méta-protéines ;

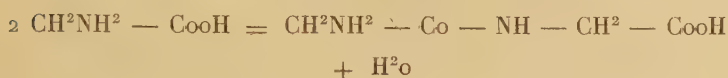
les dérivés avec hydrolyse : protéoses et polypeptides.

On voit d'après cette schématique classification de chimie pure, que les polypeptides sont formés par la synthèse d'acides aminés groupés en nombre variable : par deux ce sont les dipeptides, par trois les tripeptides, etc...

On peut obtenir les polypeptides en combinant

deux ou plusieurs molécules d'acides aminés identiques ou différents. L'exemple le plus simple que l'on puisse donner, est la glycyl-glycine obtenue par union de deux molécules de glycocolle.

Dans cette union un groupement acide s'unit avec un groupement aminé avec élimination d'eau.



Au point de vue physiologique, ces polypeptides apparaissent comme un stade intermédiaire au cours de la désintégration des grosses molécules protidiques, ainsi que cela se passe au cours de l'assimilation. Le terme ultime de désintégration est l'urée. Suivant l'espèce et l'individu, ces polypeptides varient et n'ont avec ceux que l'on peut obtenir par synthèse que des rapports d'analogie. Les polypeptides existent à l'état normal dans le sang circulant. Si l'on exprime leur taux en tyrosine on le trouve sensiblement fixe et égal à 25 milligrammes (méthode de dosage de Goiffon et Spaey). Ces corps se placent au premier échelon de la désintégration des matières protéiques et précèdent immédiatement les acides aminés. Leur molécule est de taille moyenne ; d'après Mme Andrée Roche, les poids moléculaires sont : pour les polypeptides 1.000, pour la caséine 192.000, pour les acides aminés 200, pour l'urée 60.

b) *Origine des Polypeptides.*

Ces corps proviennent de la désintégration des albumines. Ces dernières proviennent de deux sources : l'alimentation azotée d'une part et d'autre part l'origine endogène à partir de la destruction des cellules tissulaires. Les polypeptides d'origine alimentaire n'apparaissent qu'au moment de la digestion des aliments azotés. On en trouve une grande quantité dans la veine porte. Mais à la sortie du foie on n'en retrouve pratiquement plus. C'est une notion qu'ont bien fixée le Professeur Noël Fiessinger et ses élèves, dans l'étude de la fonction proteopexique du foie. Or, le sang circulant contient des polypeptides à un taux que nous avons défini plus haut. Ces polypeptides proviennent donc des désintégrations cellulaires qui ont lieu constamment dans l'organisme. Ils sont les témoins du renouvellement normal des cellules des tissus. Leur taux varie parallèlement à l'intensité des régénérations cellulaires, variations d'ailleurs très limitées ; pratiquement chez l'animal normal le taux des polypeptides est fixe.

c) *Eléments de la recherche et du dosage des polypeptides dans le sang.*

Diverses techniques ont été proposées. Nous décrivons celle de Cristol et Puech adoptée par Fiessinger et Herbain à la détermination de l'indice de désamination et celle de Goiffon et Spaey.

Méthode volumétrique :

On pratique deux défécations du sérum. L'une avec l'acide trichloracétique qui précipite les protéines, l'autre avec l'acide phosphotungstique qui précipite les protéines et les polypeptides. La différence entre l'azote des deux filtrats représente l'azote de constitution des polypeptides.

On traite deux échantillons de 5 cc. de sérum de la façon suivante : le premier est additionné de 5 cm³ d'acide trichloracétique au 1/5. Le deuxième est additionné dans l'ordre de :

- 5 cc. de solution de phosphotungstate,
- 10 cc. d'eau distillée,
- 5 cc. d'acide sulfurique 0,58 N.

Chaque échantillon ainsi traité est filtré.

Sur chaque filtrat on pratique ensuite d'une façon identique et parallèle la destruction des matières organiques puis la distillation de l'ammoniaque.

1° La destruction est faite de la façon suivante (méthode de Fleury). Dans un Kjeldahl en pyrex on met :

- 1 cc. de filtrat,
- 1 gr. de $\text{SO}^4 \text{K}^2$
- 1 cc. $\text{SO}^4 \text{H}^2$
- 3 cc. $\text{PO}^4 \text{H}^3$.

Chauffer assez vivement jusqu'à dégagement de vapeur blanche, puis lentement après avoir couvert le Kjeldahl d'un petit entonnoir jusqu'à totale décoloration.

2° Distillation de l'ammoniaque. Le contenu des Kjeldahl est distillé séparément dans l'appareil de Préjl en présence d'un excès de lessive de potasse et l'ammoniaque qui distille est reçue dans la solution N/100 d'acide sulfurique : 5 cm³ ; durée trois minutes.

3° L'excès d'acide est dosé par la soude N/100 en présence de rouge de méthyle, en ayant soin de toujours mettre la même quantité de colorant et de faire bouillir quelques instants pour chasser l'acide carbonique. On obtient ainsi deux résultats : avec 1 cc. de filtrat trichloracétique il a fallu n cm³ de soude et n' cm³ pour 1 cm³ de filtrat phosphotungstique.

On^e obtient aisément par une règle de trois l'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique. L'azote polypeptidique est la différence entre les deux.

Sort des polypeptides

« L'organisme cherche sans cesse à sélectionner les molécules qu'il reçoit, et par un travail de désintégration suivi d'une synthèse progressive à les

adapter à sa personnalité biologique » (Professeur Noël Fiessinger).

Que deviennent donc les polypeptides ? D'une part ils sont éliminés par le rein. D'autre part ils sont transformés par les organes doués d'un pouvoir protéopexique (foie, poumons).

Le rein élimine les polypeptides dans l'urine où on les retrouve normalement au taux de 7 milligr. par litre.

Le poumon transforme les polypeptides en acides aminés ainsi que M. le Professeur Léon Binet et ses élèves l'ont montré au cours de leurs expériences sur l'étude isolée du poumon.

Le foie pousse la transformation jusqu'à l'urée. On sait, comme l'ont démontré différents auteurs, que l'urée n'est pas toxique par elle-même. Ce corps apparaît ainsi comme un facteur fondamental au cours de l'étude de la polypeptidémie. Certains délabrements tissulaires, notamment au cours des brûlures, libère de grandes quantités de polypeptides. Quelle va être la réaction de divers organes devant cette invasion massive ?

En ce qui concerne l'élimination rénale, on comprend qu'elle va être en partie fonction du volume des urines excrétées. Le rein semble avoir certaines difficultés à éliminer une grande quantité de polypeptides. Il n'existe pas, pour ces corps, une concentration maxima comme pour l'urée ; d'ailleurs le taux de la polypeptidurie augmentant peu

au cours des grosses invasions sanguines par les produits de désintégration, on doit admettre qu'il existe une rétention polypeptidique. Le Professeur Noël Fiessinger et ses élèves ont précédé dans leurs travaux quel était le travail du foie vis-à-vis de cette agression chimique. Le foie, du moins au début, travaille au ralenti ; il lui faut un certain temps pour accélérer son travail protéopexique ; son pouvoir de désintégration vis-à-vis des polypeptides n'est pas illimité. Il existe un seuil. On comprend ainsi qu'au cours de la polypeptidémie des brûlés, l'hyperazotémie soit basse pendant 24 à 48 heures et la polypeptidémie élevée. Un autre aspect de la physiologie du foie est le rapport qui existe entre les fonctions glycogénique et protéopexique. Le Pr. Noël Fiessinger a montré qu'il y avait un certain antagonisme entre ces deux fonctions. Pour satisfaire aux nécessités anormalement accrues de la polypeptidolyse, le foie sacrifie ses réserves de glycogène. Ainsi s'explique l'hyperglycosurie précoce que l'on rencontre dans le sang des brûlés. Au bout de quelques jours, le foie ayant retrouvé son équilibre et s'étant adapté à sa nouvelle surcharge de travail, l'hyperglycémie rétrocede. Inversement Sokolnikow a montré expérimentalement que si l'on injecte du glucose dans le sang, l'hyperpolypeptidémie s'exagère.

Mais il est un autre aspect de la question que des travaux récents ont mis en lumière : c'est l'effet qu'ont les polypeptides issus de tissus nécrosés,

sur les tissus homologues sains. Ces derniers, sous leur influence, se trouvent rapidement adultérés et par là même, deviennent une nouvelle cause de production de polypeptides. Miyagawa l'a montré en ce qui concerne le tissu musculaire. Le Pr. Fiessinger l'a signalé pour le foie et Underhill pour la peau. Il y a donc en quelque sorte production de polypeptides en cascade. Ceci explique ce qui dérouterait au début les chercheurs : le non parallélisme entre l'hyperpolypeptidémie et l'évolution des lésions. Ceci explique également pourquoi, au cours des premiers jours qui suivent la brûlure, le malade est peu touché dans son état général alors que quelques jours après, progressivement ou subitement, son état s'altère.

Toxicité des Polypeptides et expérimentation

Le tableau clinique que nous offre un brûlé dans les jours qui suivent l'accident est celui d'un intoxiqué grave : période initiale d'excitation puis adynamie et secondairement apparition des vomissements, de diarrhée et parfois, de l'incontinence des matières et des urines. La tension artérielle est abaissée, le pouls est rapide, sans arythmie, la température est basse ou anormalement haute à 40, 41° (action toxique sur les centres thermo-régulateurs) ; les urines rares, albumineuses, parfois sanglantes, autant de facteurs qui ne laissent aucun doute sur l'origine toxique des symptômes observés. Quel est

l'agent toxique ? Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une toxine. Personnellement nous ne le croyons pas et nous suivons là l'opinion de divers auteurs. Christophe de Liège qui a consacré de nombreux mois de travail à l'étude expérimentale des brûlures, nie son existence : « Ces expériences nous ont amené à douter de l'existence d'une toxine spécifique des brûlures et à croire que le postulat d'une semblable toxine est absolument inutile. De plus je suis convaincu que la persistance de la croyance à cette toxine est un obstacle dans la voie de la clarification du problème des brûlures. » Mais ensuite, il émet une théorie pathogénique reposant sur les modifications humorales provoquées par la brûlure, or ces modifications ne peuvent être que les corollaires d'une intoxication que le tableau clinique et biologique prouve amplement. Par contre divers facteurs semblent venir à l'appui de l'hypothèse de l'origine polypeptidique de l'intoxication :

Arguments cliniques : Si les brûlures apparaissent comme une agression anatomique et biologique, provoquant le maximum de libération de polypeptides, d'autres modifications tissulaires libèrent également ces mêmes corps : les opérations chirurgicales, les grands traumatismes tels que les plaies de guerre, l'action des rayons X, constituent des agressions tissulaires provoquant des nécroses et des libérations de produits de désintégration des albumines vitales.

Or, on est frappé par la similitude des symptômes cliniques et biologiques constatés à la suite de ces différentes agressions organiques. La maladie des brûlés et la maladie post-opératoire paraissent calquées l'une sur l'autre d'une manière frappante ; la thérapeutique employée dans les deux cas est identique. Il en est de même pour les grands traumatismes et les délabrements tissulaires. Nous laisserons de côté les troubles provoqués par les rayons X dont l'évolution plus lente est moins typique. Il est évident que dans ces trois cas pourtant superposables au point de vue clinique et biologique, et comportant tous trois un taux élevé de polypeptides, il ne saurait être question de toxine commune.

Arguments expérimentaux : Pour étudier l'intoxication polypeptidique, la brûlure expérimentale chez l'animal est un merveilleux moyen d'observation. L'homme brûlé est en général en pleine santé au moment de son accident, en plein équilibre biologique, tout comme l'animal d'expérience et l'expérimentation peut exactement se servir des agents de brûlure humaine et en varier les degrés d'action. Dans cette étude des brûlures, l'expérimentation, compte tenu de la différence essentielle entre l'homme et l'animal, est donc particulièrement valable. Cette expérimentation tentée par différents auteurs est aisée à concevoir. Elle consiste à brûler par différents moyens des parties de plus en plus

étendues de la surface cutanée de l'animal et d'étudier la nature clinique et biologique des réactions. Un point certain est que le tableau clinique observé chez l'animal est en tous points comparable à celui que l'on connaît chez l'homme. Quant au facteur humoral à un coefficient près on retrouve les mêmes chiffres que pour l'homme. L'anatomie pathologique nous fournit un argument supplémentaire de la toxicité des polypeptides : les lésions viscérales constatées au cours des brûlures sont dans leur ensemble toujours les mêmes, elles se localisent sur les différents organes : système nerveux, foie, pancréas, tube digestif, surrénales, poumons, etc... et on retrouve toujours le même caractère des lésions : apoplexie tissulaire, infarctus rouges sans oblitérations vasculaires, œdème plus ou moins prononcé, cytolyse plus ou moins importante. Or, il est un point capital, l'expérimentation reproduit toutes ces lésions par injections intra-veineuses de dérivés protidiques ou de polypeptides. Le Pr. Grégoire a réalisé par injections intra-veineuses de sérum de cheval, de toxines microbiennes, la reproduction expérimentale de lésions telles que la pancréatite adémateuse et hémorragique, que l'infarctus de l'intestin, telle en un mot que l'apoplexie viscérale séreuse ou hémorragique. Les Professeurs Pierre Duval et Léon Binet ont obtenu par injection intra-veineuse de peptides et de polypeptides la production expérimentale de lésions pulmonaires. Or, ces lésions sont rigoureusement les mêmes que celles

constatées au cours de la maladie des brûlés ou de la maladie post-opératoire. Ainsi la preuve est faite de la responsabilité des polypeptides dans les accidents des suites de brûlures.

Une autre motion est intéressante à signaler en matière de pathologie humaine, notion que l'expérience met en évidence : les brûlures répétées confèrent à l'animal soit l'état de sensibilisation qui permet d'assimiler la brûlure au choc anaphylactique et explique la gravité des brûlures chez certains sujets, soit à l'opposé, l'état d'immunisation qui rend le sang anti-toxique et le brûlé plus résistant.

ETUDE CLINIQUE DE L'INTOXICATION CHEZ LES BRULÉS

La maladie des brûlés apparaît comme un syndrome général qui est celui de l'intoxication polypeptidique. On retrouve au cours du tableau tous les degrés cliniques et biologiques. Le syndrome grave est caractérisé par une torpeur profonde avec altération rapide de l'état général, amaigrissement intense, petites crises convulsives, agitation, délire, parfois fièvre intense, coma terminal. Au niveau des humeurs, on va trouver des modifications profondes.

Urines. — Les urines sont en quantité variable. On note la plupart du temps de l'oligurie ; par contre, il n'est pas rare de trouver une diurèse conservée. Le rein garde la faculté de répondre parfaitement à la thérapeutique. Mais si la quantité n'est quelquefois pas modifiée, la qualité, par contre, l'est toujours : ce qui frappe c'est l'augmentation du taux des polypeptides, de l'urée, de l'acide urique, l'apparition de créatine et une diminution considérable des chlorures. L'augmentation de tous les dérivés azotés est une preuve de la désintégration cel-

lulaire. La diminution des chlorures est, comme nous l'avons déjà dit, la preuve de la défense de l'organisme.

Le sang. — Des modifications très importantes témoignent du profond déséquilibre biologique :

a) La concentration sanguine s'élève et on note jusqu'à 6, 7 millions et même plus d'hématies, parallèlement, l'hémoglobinémie s'élève dans de très notables proportions, 30 à 50 %.

b) *Hyperleucocytose* : Elle est très importante et l'on trouve des chiffres de 20, 30 et même 40.000 éléments.

c) *Le métabolisme des matières protéiques* témoigne d'un profond déséquilibre. Normalement, l'index tyrosine, qui est normalement de 10 à 20 milligrammes par litre, passe à 40, 50 et même 80 milligrammes dans les cas de brûlure très graves.

Il est à noter que le taux normal dans les urines est de 10 milligrammes. Il existe également une hyperazotémie variable suivant que le foie réagit ou non à l'assaut polypeptidique ; on trouve également de l'hyperuricémie.

d) L'hyperglycémie est très forte, surtout au début. On note des chiffres de 3 et même 4 grammes. Comme nous l'avons vu le foie se décharge de toutes ses réserves glycogéniques, pour se livrer uniquement à son rôle protéopexique. Cette hyperglycémie rétrocede dans les jours suivants.

e) Acidose. Le PH urinaire s'abaisse et la réserve alcaline subit une baisse considérable.

f) Enfin, facteur très important, le chlore sanguin (globulaire et plasmatique) subit une chute très importante par déplacement des chlorures vers les tissus brûlés et les téguments. Tous ces troubles peuvent être groupés en deux séries opposées; les uns témoignent de l'intoxication polypeptidique, les autres sont une preuve de la défense de l'organisme. Les premiers sont : l'hyperpolypeptidémie, la concentration sanguine, l'hyperglycémie, l'acidose. Les seconds, sont représentés à peu près exclusivement par l'hypochlorémie. Cette hypochlorémie a été étudiée depuis longtemps par bien des auteurs. Legueu et Fey ont observé que la teneur en chlorures des tissus lésés, par l'acte opératoire a augmenté considérablement quelques heures après le traumatisme. L'école de Pierre Duval l'a observé au niveau des muscles, traumatisés par un foyer de fracture. Underhill l'a constaté aussi dans la peau brûlée et même dans la peau saine secondairement atteinte par les polypeptides de la brûlure. Le rôle du chlore est très important dans ces maladies à hyperpolypeptidémie, et divers auteurs, entre autres M. le Préfesseur Léon Binet, ont préconisé depuis longtemps l'injection de solutions salées hypertoniques à 10 % dans les suites d'opérations et de brûlures. Si chez ces malades on pratique la rechloruration, on est étonné de ne retrouver les chlorures ni

dans le sang, ni dans les urines, sauf au bout de quelques jours lorsque la période de rétablissement de l'équilibre est passée. Si l'on étudie tous ces troubles suivant l'ordre chronologique de leur apparition, on comprendra mieux leur mécanisme et peut être nous serviront-ils à fixer un pronostic. L'étude des brûlures donne à ce point de vue les renseignements les plus utiles.

Certains troubles sont non seulement précoces mais immédiats. Ainsi, la concentration sanguine est instantanée comme l'a constaté Simonnard. Elle apparaît dans les quelques minutes qui suivent la brûlure. L'hyperglycémie est également très rapide. Grunwald et Eliasberg l'ont constaté une heure et demie après l'accident. L'hyperpolypeptidémie est également précoce. Mais ici les auteurs ne sont point d'accord ; certains l'ont constaté une heure, d'autres, 6 heures après la brûlure. Les autres troubles apparaissent plus tardivement. L'hyperazotémie survient 24 ou 36 heures après. On trouve à peu près le même horaire pour l'hyperchlorémie.

L'évolution de la maladie va dicter le sort de ces différents facteurs. Ainsi, la concentration sanguine peut ne durer que douze heures (Schlesinger). La glycémie dure parfois peu de temps, surtout quand la brûlure est peu grave et que le foie n'est pas submergé par les polypeptides. On a ainsi l'impression que l'organisme surpris par l'attaque brusquée des produits toxiques nés au niveau de la brû-

lure, fléchit devant elle. Lors de la maladie des brûlés on peut schématiquement distinguer trois phases :

Une période d'attaque, dans laquelle l'organisme surpris ne peut encore organiser sa défense. Elle dure 24 à 36 heures ; on constate alors : hyperpolypeptidémie croissante, concentration sanguine, hyperhémoglobininémie, hyperleucocytose, hyperglycémie ; azotémie et chlorémie normales. Ce syndrome humoral correspond au shock primitif ; le malade est adynamique, prostré, le pouls est rapide, la température basse, la tension basse.

Une seconde période durant de 24 à 48 heures succède à la précédente. On constate une amélioration clinique et une modification profonde des réactions biologiques. La polypeptidémie s'abaisse, la concentration sanguine redevient normale, l'hyperglycémie s'atténue. En même temps, le taux de l'urée augmente et celui du chlore s'abaisse. Cliniquement, le malade semble reposer. Il ne souffre plus. La température est aux alentours de la normale, la tension remonte. Cette période correspond à la mise en défense de l'organisme.

Enfin, une dernière période de longueur variable revêtira deux aspects différents suivant que le malade aura triomphé de l'aggression polypeptidique ou succombera à celle-ci. Dans le premier cas les modifications sanguines tendent plus ou moins normalement vers la normale. Dans le second cas, au contraire, nous allons assister à une hausse du

taux des polypeptides sans que l'urée ne suive forcément une courbe parallèle. La concentration sanguine persiste. Des examens de lames de sang nous montrent des désintégrations globulaires nombreuses, tandis l'hyperhémoglobinémie persiste. L'hypochlorémie s'accroît de même que l'hypochlorurie. Cliniquement, l'état général du malade va s'altérer, l'amaigrissement est intense, de nombreuses décharges diarrhéiques et des vomissements peuvent survenir. La température s'élève parfois par atteinte du centre thermorégulateur (dans ce cas, on note une fièvre de 40 à 41). Les urines sont rares et sanglantes.

Pronostic. — Si l'on veut établir un pronostic chez les brûlés il ne faudra point porter de jugement sur les chiffres isolés, mais plutôt d'après le profil des réactions. C'est uniquement l'observation soignée des modifications des différents chiffres que fournit le laboratoire, qui va nous renseigner, afin d'établir un pronostic précis.

De toutes les réactions que nous avons vues, trois semblent capitales quant à évaluer le sort du brûlé : l'azotémie, la polypeptidémie, et la chlorémie.

Au sujet de la chlorémie, lorsque l'on verra sous l'influence de la rechloruration le taux du chlore global remonter dans le sang et dans les urines, on sera en droit de porter un pronostic favorable. Si, malgré cette thérapeutique, le chiffre du

chlore reste bas dans les humeurs, on pourra réserver son pronostic.

En ce qui concerne les chiffres fournis par la polypeptidémie et par l'azotémie, il ne faudra pas commettre l'erreur fréquente chez les chirurgiens de considérer la partie perdue lorsque le chiffre de l'urée est élevé. L'examen isolé de l'azotémie n'a, en effet, aucune signification. Tel malade avec une azotémie très élevée guérira, alors qu'un autre, ayant un chiffre relativement bas mourra. L'erreur vient de ce que l'on ne différencie pas l'azotémie de ces brûlés et l'azotémie rénale de rétention des néphrites. Ici, l'azotémie est un témoin du bon fonctionnement du foie, prouvant que ce dernier désintègre les polypeptides, élément toxique, en urée, atoxique. Seul l'examen comparatif de l'urée sanguine et de la polypeptidémie nous permettra de juger du pouvoir protéopexique du foie et par là même des possibilités de défense de l'organisme. Schématiquement, on pourra dire que :

Azotémie élevée + polypeptidémie basse = bon pronostic.

Azotémie élevée + polypeptidémie élevée = pronostic réservé.

Azotémie peu élevée + polypeptidémie élevée = pronostic grave.

Bien entendu ce schéma ne vaut que si la fonction rénale est normale. En cas d'atteinte rénale, l'urée élevée reprend le sens de gravité que lui a

assigné Vidal. Ainsi, chez les brûlés, lorsque l'élévation de l'urée coïncidera avec un abaissement du taux des polypeptides, cette azotémie sera un élément de pronostic favorable.

Ainsi au cours de la maladie des brûlés, parmi les corps nocifs dont on remarque l'augmentation dans le sang, il faut mettre en première ligne les polypeptides. Constituent-ils les seuls corps nocifs, ne sont-ils qu'une partie du complexe nocif de la désintégration des albumines ? Ne sont-ils, au contraire, que le témoin à rechercher en clinique, d'une action plus complexe par l'ensemble des dérivés des albumines tissulaires ? La chose est possible. Mais on ne peut pour l'instant rien affirmer. Toutefois, en clinique, on peut après les recherches modernes, admettre que les polypeptides joueront un rôle fondamental dans l'intoxication patente qui existe dans les suites de brûlures.

De toute façon, les auteurs qui n'admettent point l'intoxication polypeptidique essentielle, pourront au moins y voir le témoin fidèle de l'intoxication due aux produits de désintégration des albumines, nés au niveau des lésions de brûlures.

L'expérimentation prouve et les faits cliniques incitent à penser qu'une sensibilisation préalable de l'organisme est nécessaire pour que l'intoxication éclate. Or, il ne peut s'agir d'une sensibilisation hétérogène produite par l'introduction d'albumine étrangère dans l'organisme, mais bien d'une sensibilisation autogène aux produits de désagrégation

des albumines tissulaires. Cette désagrégation est normale et constante ainsi que nous le prouve l'existence de l'azotémie et de la polypeptidémie extra-alimentaire. Il existe donc dans l'organisme un équilibre entre cette intoxication permanente et les défenses organiques. Si cet équilibre, pour des raisons inconnues (allergie, cytolyse augmentée), est modifié, un état de sensibilisation sera créé à partir duquel se déclencheront les incidents que nous venons d'étudier.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Yves P..., chauffeur à bord d'un contre-torpilleur de la marine de guerre, entre à l'Hôpital maritime de Brest le 3 juillet 1937. On vient de le débarquer alors que deux jours auparavant à bord, un jet de vapeur l'a gravement atteint.

Il présente des brûlures étendues du visage, du thorax, du membre supérieur droit. A son entrée, le malade ne souffre pas.

La température est de 37,5° le pouls est à 100, le TA est 13,9. Il est calme. Le volume des urines est de 600 cc.

Le malade est traité par l'acide picrique après décapement sous anesthésie. L'urée est à ce moment là de 0,40. Etat stationnaire pendant deux jours. Puis brusquement l'état général s'altère. Il est amaigri, la température s'élève, la respiration devient plus rapide, le pouls est à 120. La recherche de l'urée révèle un chiffre de 0,70. Le taux des polypeptides sanguins est égal à 0,040.

Les urines deviennent rares et la quantité tombe à 150 cc. par 24 heures. La température

monte à 39,8, le pouls atteint 140 et le malade présente du délire. On pratique à nouveau un dosage de l'urée et des polypeptides. Pour la première on trouve 2 gr. 10, pour les seconds, 0,065. 24 heures après le malade meurt.

OBSERVATION 2

Pierre B..., entre à l'Hôpital Tenon le 25 décembre 1936. Il est âgé de 42 ans ; la veille ayant voulu se déguiser à l'occasion du Réveillon de Noël avec de l'étope et du coton, il enflamme accidentellement son accoutrement à la flamme d'une bougie ; en quelques secondes, il est transformé en torche vivante.

A grand peine, on éteint les flammes. Les lésions sont graves et étendues, elles siègent surtout aux membres supérieurs, au thorax, à la tête. Dès son entrée, on procède au tannage.

Température 38°. Pouls 110, TA 15-7, Urée 0,38.

L'état général est bon et le malade ne souffre pas, il se plaint par contre d'insomnie totale. Etat stationnaire pendant 3 ou 4 jours. La température est retombée à 37,3°.

Un matin, des taches purpuriques apparaissent sur l'abdomen, elles s'accroissent dans la journée ; le lendemain, de véritables traînées hémorragiques

couvrent la peau saine. Le jour suivant les croûtes de tannage sont soulevées par des hémorragies en nappe des lésions.

La numération globulaire montre une leucocytose à 23.000 éléments, un nombre d'hématies de 8 millions avec présence de nombreux globules rouges et d'hématies nucléées. Le taux d'hémoglobine est très élevé. On pratique la recherche de l'azotémie ; elle est de 0,90. Le chiffre de la polypeptidémie est de 0,080. Le malade délire, est très agité ; une diarrhée profuse s'installe. Il meurt quelques heures après dans un tableau d'agitation et de collapsus excessivement marqué.

CONCLUSIONS

I. — La connaissance de l'état immédiat et tardif des grands brûlés est essentiel en chirurgie de guerre.

II. — La mort immédiate des grands brûlés est conditionnée essentiellement par l'état de shock qui est sous la dépendance d'inhibiteurs nerveux dus au réflexe douleur.

III. — La mort tardive des grands brûlés peut être attribuée pour une part aux phénomènes de déshydratation entraînant un trouble des divers métabolismes et en particulier de celui des chlôrures.

IV. — Il semble que la cause principale de la mort tardive réside dans un état d'intoxication endogène analogue à celui constaté lors de l'hyperpoly-peptidémie expérimentale.

V. — Certains auteurs attribuent aux toxines élaborées au niveau des lésions une action prépondérante. Nous ne croyons pas à l'existence et à l'action de telles toxines. Par contre, si nous attribuons l'origine des accidents à la formation de polypeptides au niveau de la brûlure, nous admettons que

certain auteurs nient la toxicité propre de ces corps. En ce cas, les polypeptides gardent toute leur importance en tant que vecteurs ou « gènes » des produits inconnus provoquant l'intoxication.

Vu : *Le Doyen*,
TIEFFENEAU.

Vu : *Le Président*,
LÉON BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Ambrosi. — La polypeptidémie en chirurgie (Revista di chir. (Naples) an 2 N° 12 déc. 1938).

U. Bani. — Azotemia pre e post-operatoria e modificazioni umorali indotte dall'alto operativo (riv. osp. 25 : 612-621 Nov. 1935).

P. Duval et J. Ch. Roux. — Les polypeptides et les maladies à hyperpolypeptidémie dans la pathologie chirurgicale (Journ. méd. française t. XXVII Janv. 1938).

Ferracani. — Azotémie et polypeptidémie post-opératoire (La prensa medica Argentina 26 Mai 1937 14 Nov. 1934).

P. Duval et J.-C. Roux et Goiffon. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides (Presse méd. 421.785 1787, 14 Nov. 1934).

N. Fiessinger et M. Herbain et R. Lançon. — Evolution de la polypeptidémie chez les chiens porteurs de fistule d'Eck. (C. R. Sté de Biol. 109, 371-373, 12 fév. 1932).

— Evolution de la polypeptidémie après hépatectomie totale chez le chien (C. R. Sté de Biol. 110 : 517, 518, 27 Juin 1932).

- R. Goiffon.* — L'amino-acidurie post-opératoire (Arch. des mal. de l'hyg. ap. digest. Paris XIX 623 Mai 1929).
- O. Lambert et J. Driessens.* — L'hyperpolypeptidémie secondaire aux opérations chirurgicales (C. R. Sté de Biol. 104 : 567-568 13 Juin 1930).
- R. Lançon.* — Des modifications comparées du taux de la polypeptidémie dans les heures qui suivent l'hépatectomie totale et la fistule d'Eck chez le chien (C. R. Sté de Biol. N° 1 13 Janv. 1933 See du 7/1/33).
- Des modifications comparées du taux de la polypeptidémie dans les heures qui suivent l'hépatectomie totale et la fistule d'Eck chez le chien (C. R. Sté de Biol. 112 : 57-59 13 Janv. 1933).
- Mortola et Ruff.* — La polypeptidémie post-opératoire. Indice uréopolypeptidémique du sang (La Prensa Medica Argentina, 20 Janv. 1937, p. 157).
- G.-A. Mortola et G. Ruff.* — La polypeptidémie post-opératoire. Indice uréopolypeptidémique du sang (La Prensa Medica Argentina t. 24 N° 3 20/1/37 in. La Presse méd. N° 36, 5 Mai 1937).
- M. Polonowski et J. Driessens.* — L'hyperpolypeptidémie et l'azotémie post-opératoire en chirurgie générale (C. R. Sté de Biol. 107 : 324-326, 3 Juin 1931).

M. Salmon. — L'iperpolypeptidemia postoperativa (nota preventiva) (Riv. di Clin. med. 36 : 365-370, 15-30 May 1935).

J. Spaey. — Contribution à l'étude biochimique des suites opératoires (azotémie chlorémie et polypeptidémie) (Ann. et Bull. Sté Roy. de Méd. de Gand 14 : 107-120, Janv. Fév. 1935).

Szerszynski et Rancewicz. — L'hyperpolypeptidémie dans les états post-opératoires prévention traitement (Polski, Przegląd Chir. T. 16, fasc. 4, 1937).

M. Tabanelli et A. Ercoli. — Ricerca sulla iperpolypeptidemia post-operatoria (Riv. di pat. sper. 14 : 265-309 1935).

Duval, Roux et Goiffon. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides (Press Med. 1785-1787, 16 Nov. 1934).

